

溫腎丸이 白鼠의 排卵에 미치는 影響

원광대학교 한의과대학 부인과학 교실
김덕님, 위석, 민경현, 조한백, 유심근

ABSTRACT

Effects of Onsinhwan on the ovulation in rats

Duck-Nim Kim, Suk Wee, Gyung-Hun Min, Han-Baek Cho,
Sim-Keun Yoo

Department of Oriental Obstetric and Gynecology,
college of Oriental Medicine, Wonkwang University

Onsinhwan(*OSH* : 溫腎丸) is used in female infertility, especially due to lack of kidney yang or *Sinyanghe*(腎陽虛). An attempt was made to evaluate the influences of *OSH* on the serum concentrations of FSH and LH, Estrogen, Progesterone and the histological and optical changes of ovary, ovary weight of rats.

The results of the study were as follows :

1. Blood FSH level increased in experimental group as compared with control group on 7th day and 14th day, which showed no efficacy.
2. Blood LH level decreased in experimental group as compared with control group on 7th day and increased in experimental group as compared with control group on 14th day, which showed no efficacy.
3. Blood Estrogen level increased in experimental group as compared with control group on 7th day and 14th day, which showed no efficacy.

4. Blood Progesterone level decreased in experimental group as compared with control group on 7th day and 14th day, which showed no efficacy.
5. In histological observations of ovary, ovulation increased in experimental group as compared control group on 7th day and on 14th day, which showed no efficacy.
6. In optically observations of ovary, size and weight of ovary increased in experimental group as compared control group on 7th day and on 14th day, which showed no efficacy.

According to these results, *OSH* did not influence on the ovulation of ovary in rats.

I. 緒論

溫腎丸은 李¹⁾의 《醫學入門》에 “巴戟 二兩, 當歸, 鹿茸, 益智, 杜冲, 生地, 茯神, 山藥, 菟絲子, 遠志, 蛇床子, 續斷 各一兩, 山茱萸, 熟地黃 各三兩”으로 構成되어 “陽脫痿弱, 精冷而薄…腎氣欠旺, 來慢不能直射子宮者”를 治療할 目的으로 使用한다고 最初로 記載된 以來, 여러 醫書²⁻¹⁰⁾에서 腎陽虛로 인한 不妊症을 治療하기 위하여 臨床에서 널리 應用되어 왔다.

溫腎丸은 生熟地黃·山茱萸·山藥·當歸를 配合하여 滋補肝腎·養血調經하고, 鹿茸·巴戟天·菟絲子·蛇床子는 溫腎壯陽·填精補髓하고, 杜冲·續斷은 補肝腎·強腰膝하고, 益智仁·白茯神은 健脾澁精한다. 그러므로 溫腎丸은 溫腎助陽·益精養血하는 效能으로 腎陽不足하고 命門火衰하여 發生하는 病證을 治療한다^{7,10)}.

不妊症은 結婚한 夫婦가 正常的인 夫婦生活을 하는데도 1年內에 妊娠이 되지 않는 境遇를 말하는 것으로, 모든 夫婦의 約 10-20%가 不

妊症에 해당한다. 不妊症은 다시 過去에 한번도 妊娠을 해본 적이 없는 原發性 不妊症과 妊娠의 經驗이 있는 續發性 不妊症으로 區分한다¹⁰⁻¹⁵⁾. 韓醫學에서 原發性 不妊症과 類似한 名稱은 《脈經》¹⁶⁾의 “無子”, 《備急千金要方》¹⁷⁾의 “全不產” 등이고, 續發性 不妊症은 《備急千金要方》¹⁷⁾의 “斷緒” 등이다^{3,11)}.

不妊症의 原因을 西洋醫學에서는 卵管要因, 排卵要因, 子宮 및 子宮頸部要因, 腹膜要因, 免疫學的 要因, 原因不明 등^{3,7,12-15,18-22)}으로 나누고 있고, 韓醫學에서는 腎虛(腎陽虛·腎陰虛), 肝鬱, 痰濕, 血瘀, 血虛 등^{3,7,9-13,21-29)}으로 分類하고 있다.

腎陽虛로 인한 不妊症은 平素 稟賦不足으로 腎氣가 不足하거나 房勞多産, 久病으로 腎陽이 虛弱해지면 命門火가 衰弱하고 衝任이 不足하게 되어 胞宮이 溫煦作用을 失調하여 宮寒의 狀態가 되어 結局은 不妊이 된다. 臨床에서는 婚久不孕, 月經後期, 量少色淡 或閉經, 面色晦暗, 腰痠腿軟, 性慾淡薄, 小便清長, 大便不實, 舌淡苔白, 脈沈細或沈遲 등 症狀中에서 3가지 以上이 나타나면 腎陽虛로 인한 不妊症으로 辨證한다^{3,8,11)}.

現代醫學의 觀點에서 이러한 腎陽虛型 不妊

을 살펴보면 排卵機能의 不全에 屬하는 것으로 認識되고 있다^{11,22)}. 따라서 最近 韓醫學에서는 腎陽虛型 不妊에 使用되는 處方으로 卵巢의 機能과 排卵에 焦點을 맞추어 活潑한 研究가 이루어지고 있다.

排卵과 卵巢에 미치는 影響에 대한 實驗的 研究로 尹³⁰⁾은 覆盆子가, 尹³¹⁾은 香附子가 成熟 卵胞의 形成을 促進시키며, 徐³²⁾는 調經種玉湯이, 崔³³⁾는 毓麟珠가 排卵이 抑制된 女性卵胞의 成熟과 排卵을 增加시키며, 金³⁴⁾은 開鬱種玉湯, 尹³⁵⁾은 四製香附子, 崔³⁶⁾는 加味調經散이 血中 FSH, LH의 濃度を 增加시킨다고 各各 報告하여 不妊症에 使用하는 各 藥物과 處方의 有效性和 作用機轉을 밝히기 위한 實驗的 研究가 있었다. 그러나 腎陽虛型 不妊症에 널리 應用되는 溫腎丸에 關한 實驗的 研究는 아직까지 집해보지 못하였다.

이에 本 研究에서는 腎陽虛型 不妊症에 應用되는 溫腎丸을 白鼠에 經口投與하여 排卵과 關聯된 FSH, LH, Estrogen, Progesterone의 血中 濃度を 測定하였으며 또한 卵巢를 摘出하여 組織學的 檢索을 통한 卵胞의 成熟에 미치는 影響을 觀察하여 그 有效性和 作用機轉을 밝히고자 하였다.

II. 實驗材料 및 方法

1. 材料

1) 動物

動物은 3週齡의 Sprague-Dawley系 雌性白鼠를 韓國化學研究所에서 購入하여 充分한 營養供給과 함께 實驗室에 適應시킨 後, 體重 160-180g이 되었을 때 實驗에 利用하였다.

2) 藥物

本 實驗에 使用된 藥材들은 圓光大學校 韓醫科大學 益山韓方病院에서 購入하여 良質의 것을 精選하여 使用하였으며 處方構成은 李¹⁾

의 《醫學入門》에 準하였다.

Prescription of *Onsinhwan*(OSH)

藥物名	生藥名	重量(g)
山茱萸	Fructus Corni	6
熟地黃	Rhizoma Rehmanniae	6
巴戟天	Radix Morindae	4
菟絲子	Semen Cuscutae	2
當歸	Radix Angelicae Gigantis	2
鹿茸	Cornu Cervi Parvum	2
益智仁	Fructus Alpiniae Oxyphyllae	2
杜沖	Cortex Eucommiae	2
生乾地	Rhizoma Rehmanniae	2
白茯苓	Poria	2
山藥	Rhizoma Dioscoreae	2
遠志	Radix Polygalae	2
續斷	Radix Dipsaci	2
蛇床子	Fructus Torilis	2
Total amount		38

2. 方法

1) 檢液의 製造

溫腎丸 10貼 分量인 380g을 환저플라스크에 넣고 2,000ml의 蒸溜水를 添加하여 2時間동안 電熱器로 煎湯시킨 後, 濾過하여 1,230ml를 얻어 3,000 rpm으로 遠心分離하였다. 이 때에 上澄液 1,170ml를 얻어 30℃에서 減壓乾燥器로 24時間 乾燥시켜 590ml의 褐色濃縮液을 얻었다. 이것을 原液으로 삼아 4℃ 冷藏庫에 保管하고 實驗에 使用하였다.

2) 實驗群의 設定과 檢液의 投與

白鼠의 月經週期가 約 3-4日인 點을 勘案하여 檢液의 投與 始作 3日전에 estradiol 1ml/kg을 臀部에 皮下注射하여 性週期를 一定하게 調節하고 實驗에 使用하였다.

各 1群마다 5마리씩 配定하여 實驗群과 對

照群으로 나누었으며 實驗群은 estradiol 投與 3日後 溫腎丸을 0.49g/kg씩 7, 14日間 존대를 통하여 每日 1回(15:00) 經口投與하였고 對照群은 同一한 條件下에서 同量의 生理食鹽水を 經口投與하였다.

3) 採血

血液의 採取는 溫腎丸 投與 7, 14日째 되는 날에 白鼠를 ether로 痲醉하고 胸腔과 腹腔을 切開한 뒤, 1ml 注射器를 利用하여 下大靜脈에서 全血을 採血하였다. 血液은 抗凝固劑가 含有된 tube에 넣은 後, 室溫에서 20-30分間 放置한 다음에 3,000rpm으로 15分間 遠心分離하고 上層에 모아진 血清을 取하여 FSH, LH, Estrogen 및 Progesterone의 濃度를 測定하였다.

4) 血中 hormone 含量의 測定

(1) FSH 含量

血中 FSH의 含量은 double antibody ^{125}I radioimmunoassay法으로 測定하였다. 遠心分離하여(1,000×g, 15分) 얻은 血清 400 μl 를 FSH 抗體와 結合하여 37°C 恒溫 水槽內에 120分間 反應시킨 後, [^{125}I]로 標識된 FSH를 加하고 다시 4°C로 冷却한 polyethylene glycol precipitating 溶液 1ml를 加하며 이를 15分間 遠心分離하여 沈澱物內의 放射能을 gamma counter (Packard, Auto Gamma 5,550)를 利用하여 測定하였다.

(2) LH 含量

血中 LH의 含量은 double antibody ^{125}I radioimmunoassay法으로 測定하였다. 遠心分離하여(1,000×g, 15分) 얻은 血清 400 μl 를 LH 抗體와 結合하여 37°C 恒溫 水槽內에 120分間 反應시킨 後, [^{125}I]로 標識된 LH를 加하고 다시 4°C로 冷却한 polyethylene glycol precipitating 溶液 1ml를 加하며 이를 15分間 遠心分離하여 沈澱物內의 放射能을 gamma counter (Packard, Auto Gamma 5,550)를 利用하여 測定하였다.

(3) Estrogen 含量

血中 Estrogen의 含量은 double antibody ^{125}I radioimmunoassay法으로 測定하였다. 遠心分離하여(1,000×g, 15分) 얻은 血清 400 μl 를 Estrogen 抗體와 結合하여 37°C 恒溫 水槽內에 120分間 反應시킨 後, [^{125}I]로 標識된 Estrogen을 加하고 다시 4°C로 冷却한 polyethylene glycol precipitating 溶液 1ml를 加하며 이를 15分間 遠心分離하여 沈澱物內의 放射能을 gamma counter (Packard, Auto Gamma 5,550)를 利用하여 測定하였다.

(4) Progesterone 含量

血中 Progesterone의 含量은 double antibody ^{125}I radioimmunoassay法으로 測定하였다. 遠心分離하여(1,000×g, 15分) 얻은 血清 400 μl 를 Progesterone 抗體와 結合하여 37°C 恒溫 水槽內에 120分間 反應시킨 後, [^{125}I]로 標識된 Progesterone을 加하고 다시 4°C로 冷却한 polyethylene glycol precipitating 溶液 1ml를 加하며 이를 15分間 遠心分離하여 沈澱物內의 放射能을 gamma counter (Packard, Auto Gamma 5,550)를 利用하여 測定하였다.

5) 組織學的 檢査

實驗에 利用된 모든 白鼠에서 兩側 卵巢를 摘出하였다. 卵巢는 長徑과 무게를 測定한 後, 10% 중성포르말린 溶液으로 固定시켰으며 通常의인 方法으로 파리핀 블록을 만들고 4 μm 두께로 切片하여 hematoxylin-eosin 染色을 施行하였다. 製作된 슬라이드는 光學顯微鏡으로 檢鏡하였다.

6) 統計處理

實驗結果의 統計處理는 SPSS 統計 프로그램의 independent t-test에 의하였으며 P value 가 0.05以下인 境遇에 有意한 差로 判定하였다.

III. 實驗成績

1. 血中 호르몬 濃도에 미치는 影響

1) FSH 濃도에 미치는 影響

血中 FSH 濃度は 7日群에서 對照群이 0.05 ± 0.02 mIU/ml 이었고 實驗群이 0.05 ± 0.03 mIU/ml 이었으며, 14日群에서는 對照群이 0.04 ± 0.02 mIU/ml, 實驗群이 0.07 ± 0.04 mIU/ml 이었다. 14日群의 境遇 對照群에 比하여 實驗群이 약간 增加된 所見을 보였으나 統計學的 有意性은 없었다(Table I).

2) LH 濃도에 미치는 影響

血中 LH 濃度は 7日群에서 對照群이 0.09 ± 0.01 mIU/ml 이었고 實驗群이 0.05 ± 0.02 mIU/ml 이었으며, 14日群에서는 對照群이 0.08 ± 0.0

3 mIU/ml, 實驗群이 0.10 ± 0.09 mIU/ml 이었다. 14日群에서 實驗群이 對照群에 比하여 약간 增加된 所見을 보였으나 統計學的 有意性은 없었다(Table II).

3) Estrogen 濃도에 미치는 影響

血中 Estrogen 濃度は 7日群에서 對照群이 25.13 ± 2.99 pg/ml 이었고 實驗群이 32.66 ± 10.07 pg/ml 이었으며, 14日群에서는 對照群이 37.47 ± 12.24 pg/ml, 實驗群이 51.48 ± 18.05 pg/ml 로서 7日群, 14日群 共히 對照群에 比하여 實驗群에서 增加된 所見을 보였으나 統計學的 有意性은 없었다(Table III).

Table I. Level of FSH in Rats treated with OSH

Groups	Number of Animals	FSH (mIU/ml)	
		7days	14days
Control	5	0.05 ± 0.02	0.04 ± 0.02
O S H	5	0.05 ± 0.03	0.07 ± 0.04

Mean \pm SD

Control : Saline-treated group after pretreatment of estradiol

OSH : OSH-treated group after pretreatment of estradiol

Table II. Level of LH in Rats treated with OSH

Groups	Number of Animals	LH (mIU/ml)	
		7days	14days
Control	5	0.09 ± 0.01	0.08 ± 0.03
O S H	5	0.05 ± 0.02	0.10 ± 0.09

Mean \pm SD

Other legends are same as Table I.

Table III. Level of Estrogen in Rats treated with OSH

Groups	Number of Animals	Estrogen (pg/ml)	
		7days	14days
Control	5	25.13 ± 2.99	37.47 ± 12.24
O S H	5	32.66 ± 10.07	51.48 ± 18.05

Mean \pm SD

Other legends are same as Table I.

4) Progesterone 濃度에 미치는 影響
 血中 Progesterone 濃度는 7日群의 境遇 對照群에서 41.84 ± 16.27 ng/ml 이었고 實驗群에서 30.53 ± 16.56 ng/ml 이었으며, 14日群에서는 對照群이 27.57 ± 24.81 ng/ml, 實驗群이 14.55 ± 13.08 ng/ml 로서, 7日群과 14日群 共히 實驗群이 對照群에 比하여 약간 減少하는 傾向이었으나 統計學的 有意性은 찾아볼 수 없었다(Table IV).

2. 組織學的 檢索所見

1) 卵巢의 組織所見

兩側 卵巢의 長徑의 軸을 따라 製作된 slide에서 antral follicle과 Graafian follicle 및 corpus luteum 數를 測定한 結果, 7日群에서는

對照群이 18.04 ± 3.28 個이었고 實驗群이 21.8 ± 3.72 個 이었으며, 14日群에서는 對照群이 19.2 ± 3.25 個, 實驗群이 23.2 ± 4.59 個로서 7日群과 14日群 모두 對照群에 比하여 實驗群에서 약간 增加된 所見을 보였으나 統計學的 有意性은 없었다(Table V, Figure 1. 2).

2) 卵巢의 肉眼所見

卵巢의 크기와 무게를 測定한 結果 크기와 무게 모두 對照群에 比하여 實驗群에서 약간 增加된 所見을 보였으나 統計學的 有意性은 觀察할 수 없었다(Table VI, VII).

Table IV. Level of Progesterone in Rats treated with OSH

Groups	Number of Animals	progesterone- (ng/ml)	
		7days	14days
Control	5	41.84 ± 16.27	27.57 ± 24.81
O S H	5	30.53 ± 16.56	14.55 ± 13.08

Mean \pm SD

Other legends are same as Table I.

Table V. Number of antral, Graafian follicles and corpus luteum in both ovaries

Groups	Number of Animals	Number of Follicles	
		7days	14days
Control	5	18.04 ± 3.28	19.2 ± 3.25
O S H	5	21.8 ± 3.72	23.2 ± 4.59

Mean \pm SD

Other legends are same as Table I.

Table VI. Ovary size in Rats treated with OSH

Groups	Number of Animals	Ovary size(cm)			
		7days		14days	
		Lt.	Rt.	Lt.	Rt.
Control	5	0.53 ± 0.06	0.53 ± 0.06	0.59 ± 0.04	0.60 ± 0.02
O S H	5	0.58 ± 0.08	0.59 ± 0.05	0.69 ± 0.08	0.68 ± 0.08

Mean \pm SD

Other legends are same as Table I.

Table VII. Ovary weight in Rats treated with OSH

Groups	Number of Animals	Ovary weight(Lt.+Rt.,gm)	
		7days	14days
Control	5	0.08±0.02	0.11±0.03
O S H	5	0.12±0.01	0.12±0.02

Mean±SD

Other legends are same as Table I.

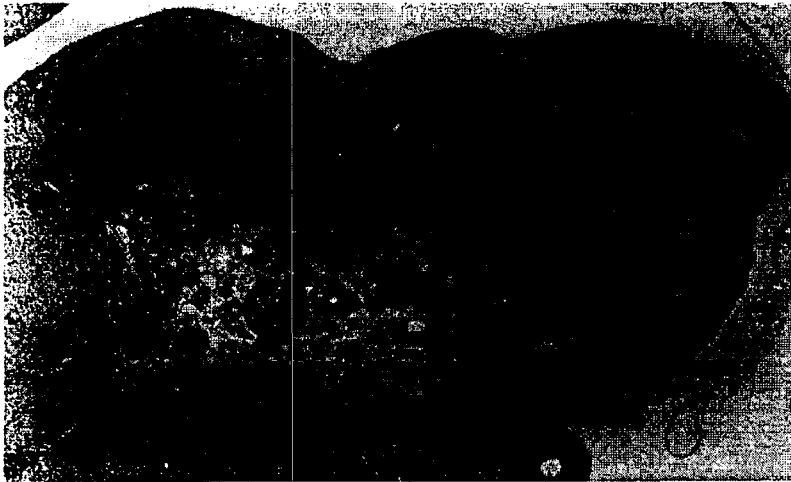


Figure 1. Microphotograph of ovary of the control rat, showing scattered antral, Graafian follicles and corpus luteum (H&E stain, ×40).

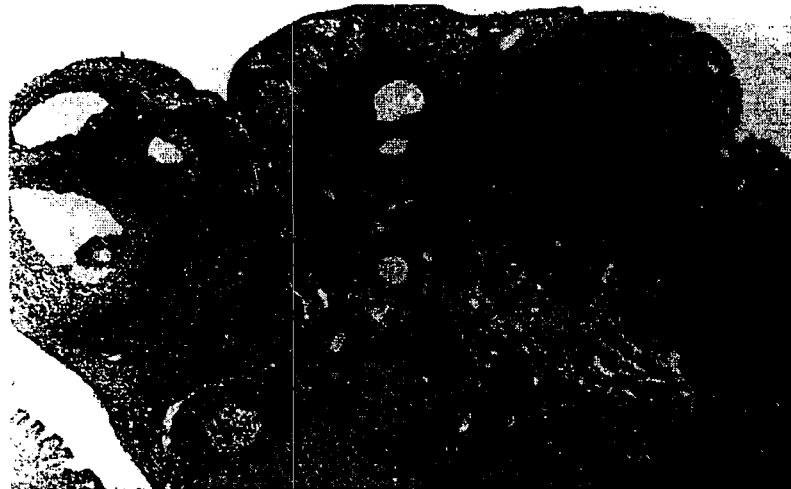


Figure 2. Microphotograph of ovary of the rat treated with OSH for 14days, showing increased number of corpus luteum and Graafian follicles (H&E stain, ×40).

IV. 考 察

不妊症은 結婚한 夫婦가 1年內에 正常的인 夫婦生活을 하는데도 妊娠이 되지 않는 境遇를 말하는 것으로, 모든 夫婦의 約 10-20%가 不妊症에 해당한다. 不妊症은 다시 過去에 한번도 妊娠을 해본 적이 없는 原發性 不妊症(一次性)과 妊娠의 經驗이 있는 續發性 不妊症(二次性)으로 區分한다¹⁰⁻¹⁵⁾. 韓醫學에서 原發性 不妊症과 類似한 名稱은 《脈經》¹⁶⁾의 “無子”, 《備急千金要方》¹⁷⁾의 “全不產” 등이고, 續發性 不妊症은 《備急千金要方》¹⁷⁾의 “斷緒” 등이다.³¹⁾

不妊에 관한 最初의 記錄은 《素問·骨空論》³⁷⁾에 “此生病, 從少腹上衝心而痛, 不得前後, 爲衝疝, 其女子不孕, 癢痔, 遺溺, 溢乾, 督脈生病, 治督脈, 治在脊上, 甚者在臍下營”이라 하여 督脈生病하면 不妊이 된다고 記載된 以來로 巢³⁸⁾가 “然婦人挾疾無子, 皆由勞傷氣血, 冷熱不調, 而受風寒, 客于子宮, 致使胞內生病, 或月經澁閉, 或崩血帶下, 治陰陽之氣不和, 經血之行乘候, 故無子也”라고 하여 不妊의 原因에 관한 研究가 體系化되기 시작하여 金·元代를 지나 明代에 이르는 동안 理論이 定立되었다. 歷代 醫家들의 論述을 綜合하여 보면 不妊을 腎虛(腎陽虛·腎陰虛), 肝鬱, 痰濕, 血瘀, 血虛 등^{3,7,9, 13,21, 23)}으로 辨證할 수 있다.

腎은 先天의 本으로 精을 貯藏하고 生殖과 生長發育 및 其他 各 臟腑의 生理機能을 維持시키는 基本이 된다. 出生前에는 生殖의 精이 胎胞를 形成하고 出生後에는 後天之精이 生長發育을 主導한다.

《素問·上古天真論》³⁷⁾에 “女子…二七而天癸至, 任脈通, 太衝脈盛, 月事而時下, 故有子…七七任脈虛, 太衝脈衰少, 天癸竭, 地道不通, 故形壞而無子也…”라고 한 原文으로 보면 韓醫學에서의 腎臟은 性徵의 發達과 衰退 그리고

生殖에 필요한 機能을 發揮하는 臟器로 五臟六腑의 精을 간직하고 있다고 설명하고 있다. 腎은 人體 各 臟腑에 滋養作用을 하는 根本物質인 “腎精·腎陰”과 人體陽氣의 根本이자 先天의 眞火로서 人體 熱에너지의 根源이 되어 溫煦 및 推動作用을 하는 “腎氣·腎陽”으로 나뉘어진다. 腎陰과 腎陽은 相互制約과 相互依存의 關係를 通하여 人體 生理上의 相對的 平衡을 維持하고 있다³⁹⁾.

腎陽虛로 인한 不妊症은 平素 稟賦不足으로 腎氣가 不足하거나 房勞多産, 久病으로 腎陽이 虛弱해지면 命門火가 衰弱하고 衝任이 不足하게 되어 胞宮이 溫煦作用을 失調하여 宮寒의 狀態가 되어 結局은 不妊이 된다. 臨床症狀으로는 婚久不孕, 月經後期, 量少色淡 或閉經, 面色晦暗, 腰痠腿軟, 性慾淡漠, 小便清長, 大便不實, 舌淡胎白, 脈沈細或沈遲 등으로 나타난다.^{3,8, 11)}

溫腎丸은 李¹⁾의 《醫學入門》에 最初로 收載되었으며, 그 構成藥物은 巴戟 二兩 當歸 鹿茸 益智 杜沖 生地 茯神 山藥 菟絲子 遠志 蛇床子 續斷 各一兩 山茱萸 熟地黃 各三兩이다. 그 主治는 “陽脫痿弱, 精冷而薄… 腎氣欠旺, 來慢不能直射子宮者”라고 하여 腎陽虛로 인한 不妊症을 治療할 目的으로 使用한다.

溫腎丸 構成藥物의 性味와 效能을 살펴보면, 山茱萸는 味酸하고 性微溫하며 肝·腎經에 入하고 補益肝腎·澁精하며, 熟地黃은 味甘하고 性微溫하며 肝·腎經에 入하고 補血·滋陰하며, 巴戟天은 味辛·甘하고 性溫하며 肝·腎經에 入하고 補腎壯陽·強筋骨하며, 菟絲子는 味辛·甘하고 性平하며 肝·腎經에 入하고 補肝腎·益精髓하며, 當歸는 味甘·辛하고 性溫하며 肝·心·脾經에 入하고 補血和血·調經止痛하며, 鹿茸는 味甘·鹹하고 性溫하며 肝·腎經에 入하고 壯元陽·生精髓·強筋骨하며, 益智仁은 味辛하고 性溫하며 脾·腎經에 入하고 補

腎固精·溫脾하며, 杜冲은 味甘·微辛하고 性溫하며 肝·腎經에 入하고 補肝腎·壯筋骨하며, 生乾地黃은 味甘·苦하고 性涼하며 心·肝·腎經에 入하고 補陰·補血·涼血하며, 白茯神은 味甘하고 性淡·平하며 心·脾·肺經에 入하고 寧心安神하며, 山藥은 味甘하고 性平하며 脾·胃·肺·腎經에 入하고 補脾胃·益肺腎하며, 遠志는 味苦·辛하고 性溫하며 心·腎經에 入하고 安神益智하며, 續斷은 味苦·辛하고 性微溫하며 肝·腎經에 入하고 補肝腎·續筋骨하며, 蛇床子는 味辛·苦하고 性溫하며 腎·脾經에 入하고 溫腎壯陽한다⁴⁰⁻⁴¹⁾.

以上을 綜合하면 巴戟天·鹿茸·蛇床子를 配合하여 溫腎陽하고, 菟絲子·杜冲·續斷으로 益腎氣·強腰膝하며, 山茱萸·熟地黃으로 滋腎精하고, 益智仁·山藥으로 固腎·攝精·止帶하며, 白茯神·遠志로 養心安神·定志하여 心腎을 交通시키고, 生乾地黃·當歸로 滋肝血한다. 그러므로 溫腎丸은 溫腎助陽·健脾益氣하는 效能으로 腎陽不足하고 命門火衰하여 發生하는 病證을 治療한다⁸⁾.

西洋醫學에서 不妊症의 原因 및 頻度を 살펴보면, 卵管要因이 11.0~76.7%(平均 27.6%), 排卵障礙가 10.9~49.1%(23.1%), 子宮 및 子宮頸部要因이 3.2~48.0%(9.1%), 原因不明의 不妊症이 3.5~22.1%(10.9%), 男性要因이 26.2~46.6%, 其他 및 複合要因이 0.7-26.2%(10.7%)를 차지하고 있다¹⁵⁾. 卵管要因에는 骨盤炎症性疾患, 過去 骨盤이나 卵管 手術 時에 隨伴되는 卵管의 損傷과 閉鎖 등이 있고, 排卵要因에는 卵巢의 排卵障礙 등이 있고, 子宮要因에는 子宮의 構造的 缺陷, 子宮筋腫, 子宮內膜癒着, 子宮內膜의 炎症 등이 있으며, 子宮頸部要因에는 射精된 精子가 頸管粘液을 浸透·移動하는데 障礙가 있는 境遇이며 子宮頸部の 解剖學的 缺陷, 量質의 不適合한 頸管粘液, 精子와 頸管粘液의 相互作用의 異常 등이 있

고, 腹腔要因에는 骨盤炎症性疾患, 過去 手術, 子宮 內膜症으로 卵管 및 卵巢周圍의 癒着 등을 들 수 있다¹⁴⁾. 그 中에서 排卵障礙는 女性 不妊症을 誘發하는 重要한 原因이며 全體 女性 不妊의 約 30%(모든 不妊夫婦의 約 15%)를 차지한다. 이러한 排卵機能의 不全은 韓醫學的 觀點에서 腎陽虛型 不妊에 屬하는 것으로 認識되고 있다^{11,22)}.

따라서 本 實驗에서는 腎陽虛로 發生하는 不妊症에 活用되고 있는 溫腎丸을 白鼠에 經口 投與하고 卵胞成長過程 및 排卵과 關聯된 FSH, LH, Estrogen, Progesterone의 血中 濃度を 測定하여 그 作用機轉을 알아보고자 하였으며 또한 兩側 卵巢를 摘出한 後, 組織學的 檢索을 통해 이들 호르몬의 變化가 卵巢에 어떠한 影響을 미치는지 究明하고자 하였다.

溫腎丸이 排卵과 卵巢에 미치는 影響을 살펴보기 위한 本 實驗에서는 優先的으로 生殖現狀에 關한 理解가 必須的이다. 즉, 生殖現象은 視床下部-腦下垂體-性腺軸이 精巧하게 作用하여 維持된다. 外部刺戟에 의해 中樞神經系에서 神經傳達物質이 分泌되면 視床下部에서는 GnRH가 分泌되고 視床下部-腦下垂體 門脈血을 通하여 腦下垂體 前葉으로 移動되어 性腺刺戟 호르몬 分泌細胞에 作用하여 FSH와 LH 등의 性腺刺戟호르몬을 分泌시키고 이들은 卵巢와 睪丸 등 性腺에 作用하여 스테로이드 生合成과 生殖細胞의 形成을 促進한다. 性腺에서 生成된 호르몬은 腦下垂體와 視床下部에 陰性되먹이(Negative feedback) 機轉으로 性腺刺戟호르몬의 分泌 및 合成을 調節한다. 卵胞의 形成 및 初期 發展段階에서는 性腺刺戟호르몬이 直接的인 影響을 미치지 않으며, 卵胞의 成熟이 進行되면서 이러한 호르몬의 影響下에 들어간다¹⁴⁾. 腦下垂體에서 分泌되는 FSH와 LH는 卵巢에 作用하여 週期的 變化를 誘導하는 바, 卵巢의 卵胞가 FSH의 作用을 받으면 顆粒膜細胞(gr-

anulosa)가 증식되고 卵胞液이 底流되며, 空洞이 形成되고 卵胞가 成熟하여 卵子가 發育하게 된다. 卵胞가 完熟段階에 이르면 卵胞에서 Estrogen分泌가 增加되어 排卵 前日에 最高値에 이른다. 增加된 Estrogen은 視床下部에 作用하여 LHRH의 分泌를 일으키고 이에 따라 LH의 分泌가 旺盛해지므로써 排卵이 誘發된다⁴²⁻⁴⁴⁾. 따라서 이들 호르몬은 妊娠에 있어서 대단히 重要한 意味를 갖는다.

LH는 卵胞를 黃體化시킬 뿐 아니라 Estrogen과 Progesterone의 分泌를 促進하는 것으로 알려져 있고, 특히 Progesterone은 子宮肌肉의 收縮을 抑制하는 效能이 있어 着床된 胎兒가 成長發育하는데 支障이 없도록 保護하는 役割을 하는 것으로 推定되어 實驗動物과 人體에서 分娩過程의 開始에 Progesterone의 衰退가 內分泌學的으로 重要하므로 Progesterone의 維持는 妊娠持續에 必須의이라 할 수 있다^{14,45)}.

本 實驗에서 血中 FSH 濃度는 7日群에서 對照群이 0.05±0.02 mIU/ml이었고 實驗群이 0.05±0.03 mIU/ml이었으며, 14日群에서는 對照群이 0.04±0.02 mIU/ml, 實驗群이 0.07±0.04 mIU/ml이었다. 14日群의 境遇 對照群에 比하여 實驗群이 약간 增加된 所見을 보였으나 統計學的 有意성은 없었다(Table I).

血中 LH 濃度는 7日群에서 對照群이 0.09±0.01 mIU/ml이었고 實驗群이 0.05±0.02 mIU/ml이었으며, 14日群에서는 對照群이 0.08±0.03 mIU/ml, 實驗群이 0.10±0.09 mIU/ml이었다. 14日群에서 實驗群이 對照群에 比하여 약간 增加된 所見을 보였으나 統計學的 有意성은 없었다(Table II 參照).

Estrogen은 視床下部의 性中樞를 調節하여 排卵과 卵巢週期를 調節하고 血液의 蛋白質과 地質, 血管系 및 骨格系의 代謝에도 關與한다^{14,20)}. 正常 月經 週期에서 Estrogen은 주로 17β-Estradiol의 濃度를 말하는데 卵胞期의 卵胞

와 黃體期의 黃體 모두에서 分泌가 되며 卵胞期 初期의 50pg/ml 정도에서 排卵 하루前에는 200-300pg/ml로 最高値를 보인 후 數日間 급격히 減少하다가 黃體期 中期에 다시 한번 上升後 서서히 濃度가 낮아진다. 卵胞期 때 排卵을 위해 選擇된 成熟卵胞의 成長과 Estrogen 濃度增加에는 서로 指數函數的 相關關係가 있으며 增加된 Estrogen은 選擇的으로 FSH의 分泌를 抑制하고 陽性 되먹이기 機轉에 의하여 排卵前 LH의 濃度를 增加시키는 作用이 있다¹⁵⁾.

血中 Estrogen 濃度는 7日群에서 對照群이 25.13±2.99 pg/ml이었고 實驗群이 32.66±10.07 pg/ml이었으며, 14日群에서는 對照群이 37.47±12.24 pg/ml, 實驗群이 51.48±18.05 pg/ml로서 7日群, 14日群 共히 對照群에 比하여 實驗群에서 增加된 所見을 보였으나 統計學的 有意성은 없었다(Table III 參照).

Progesterone은 子宮內膜, 子宮頸部 및 卵管의 生理機能과 關聯이 있으며, 乳腺의 發育과 促進, 妊娠의 維持, 子宮筋收縮의 抑制, 體溫上升 등의 生理作用을 가지고 있다^{14,20)}. Progesterone은 卵胞期 동안에는 卵巢에서 分泌되지 않고 副腎에서 分泌된 프레그네놀론(pregnenolone)으로부터 誘導된 것으로 보통 1ng/ml 以下の 낮은 濃度를 보이다가 排卵이 일어나기 直前에 分泌가 增加하기 始作하여 卵胞破裂에 日益을 擔當하고 Estradiol의 陽性 되먹이기 機轉에 上升效果를 준 後 LH의 增加가 始作된 以後 8-10-經인 黃體期 中期에 10-20ng/ml 정도로 血中 最高値에 到達한 後 着床이 이루어지지 않으면 黃體의 退化와 함께 減少하기 始作하는데 黃體期 때 血中 濃度가 4-5ng/ml 以上이면 排卵이 이루어졌음을 間接的으로 示唆하는 所見이 되기도 한다¹⁵⁾.

血中 Progesterone 濃度는 7日群의 境遇 對照群에서 41.84±16.27 ng/ml이었고 實驗群에서

30.53±16.56 ng/ml이었으며, 14日群에서는 對照群이 27.57±24.81 ng/ml, 實驗群이 14.55±13.08 ng/ml로서, 7日群과 14日群 共히 實驗群이 對照群에 比하여 약간 減少하는 傾向이었으나 統計學的 有意성은 찾아볼 수 없었다(Table I V 參照).

卵胞의 成長 過程을 간단히 말하면 卵胞의 成熟은 黃體期에서 始作하여 다음 卵胞期까지 進行되며 原始卵胞에서 primary follicle, pre-antral follicle와 antral follicle을 거쳐 成熟한 Graafian follicle로 成長한다. 이 段階 中에서 p-reantral follicle이 生成되는 時期까지는 性腺刺戟호르몬의 影響을 받지 않고 自然的으로 일어나며 그 以後 段階에서부터 性腺刺戟호르몬의 影響을 받는다. 卵胞生成過程과 호르몬과의 關係를 보면, 每 週期마다 FSH가 上升하면서 顆粒膜細胞의 aromatase enzyme system을 刺戟하여 卵胞들이 4mm以上 成長하며 이 中 하나의 卵胞가 生理週期 5-7日에 다른 卵胞들에 比해 優越하여 優性卵胞가 되며 成長을 持續하게 된다^{46, 48)}. 다른 卵胞들은 消滅하게 되는데 이는 成長 卵胞에 의해 estrogen과 inhibin, 기타 여러 因子들에 의해 腦下垂體의 性腺刺戟호르몬 分泌의 抑制가 오기 때문이고 이들 卵胞들은 卵巢에서 退化卵胞(atretic follicle)로 觀察된다⁴⁹⁻⁵⁰⁾. 優性卵胞에서는 顆粒細胞가 分裂 增殖하면서 Estradiol을 分泌하고 血中 高濃度の Estradiol은 LH surge를 誘導하고 LH surge가 일어나면 28-32時間만에 排卵이 일어나게 된다⁵¹⁾. 排卵後 卵胞는 黃體(corpus luteum)로 變하게 되고 受精이 안될 境遇, 8-9日째 退化가 始作된다¹⁵⁾.

本 實驗에서는 白鼠에 溫腎丸을 經口投與한 後에 卵巢의 組織檢査를 통해 어느 정도 成熟이 이루어진 卵胞, 즉 antral follicle과 Graafian follicle 및 corpus luteum 數를 測定하여 排卵에 대한 效果를 알아 본 結果, 7日群에서

는 對照群이 18.04±3.28個이었고 實驗群이 21.8±3.72個이었으며, 14日群에서는 對照群이 19.2±3.25個, 實驗群이 23.2±4.59個로서 7日群과 14日群 모두 對照群에 比하여 實驗群에서 약간 增加된 所見을 보였으나 統計學的 有意성은 없었다(Table V, Figure 1, 2 參照). 또한 卵巢의 크기와 무게를 測定한 結果 크기와 무게 모두 對照群에 比하여 實驗群에서 약간 增加된 所見을 보였으나 統計學的 有意성은 觀察할 수 없었다(Table VI, VII 參照).

以上の 結果를 綜合하여 보면 溫腎丸과 生殖關聯 호르몬의 變化 및 卵巢의 組織學的 變化를 比較하였을 때, 統計學的 有意성은 낮았으나 對照群에 비해 溫腎丸을 經口投與한 實驗群에서 卵胞의 成熟 및 排卵 誘導에 關聯된 호르몬이 增加되는 傾向을 보였으며 또한 排卵數 및 卵巢의 크기와 무게가 增加되는 樣相을 보였다. 이러한 結果들은 溫腎丸이 人體의 生殖機能에 미소하나마 影響을 줄 수 있는 可能性을 완전히 排除할 수 없기 때문에 더욱 많은 實驗結果가 蓄積되어야 할 것으로 思料된다.

V. 結 論

腎陽虛로 인한 不妊症에 使用되는 溫腎丸의 效能을 究明하기 위해 溫腎丸을 正常 白鼠에 經口投與한 後, 血中 FSH, LH, Estrogen, Progesterone의 濃度を 測定하고 卵巢의 組織學的 檢査를 통해 다음과 같은 結果를 얻었다.

1. 血中 FSH의 濃度は 7日群과 14日群에서 對照群에 비해 實驗群이 增加된 所見을 보였으나 統計學的 有意성은 없었다.
2. 血中 LH의 濃度は 7日群에서 對照群에 비해 實驗群이 減少된 所見을 보였고 14日群에서 增加된 所見을 보였으나 統計學的 有意성은 없었다.

3. 血中 Estrogen의 濃度는 7日群과 14日群에서 對照群에 비해 實驗群이 增加된 所見을 보였으나 統計學的 有意性은 없었다.

4. 血中 Progesterone의 濃度는 7日群과 14日群에서 對照群에 비해 實驗群이 減少된 所見을 보였으나 統計學的 有意性은 없었다.

5. 卵巢의 組織所見은 7日群과 14日群에서 對照群에 비해 實驗群이 增加된 所見을 보였으나 統計學的 有意性은 없었다.

6. 卵巢의 肉眼所見은 7日群과 14日群에서 卵巢의 크기와 무게 모두 對照群에 비해 實驗群이 增加된 所見을 보였으나 統計學的 有意性은 없었다.

以上的 結果로 보아, 溫腎丸이 正常白鼠의 子宮과 卵巢에 作用하여 排卵을 向上시키는 效果는 統計學的인 有意性을 얻지 못하였다. 溫腎丸의 排卵 및 妊娠關聯 機能에 대한 效果에 대해서 더욱 많은 研究가 必要하리라고 思料된다.

參考文獻

1. 李 梃 : 編註醫學入門 (外集), 서울, 大星文化社, 1990;342-343,209, 416.
2. 許 浚 : 東醫實鑑(雜病10卷), 서울, 大星文化社, 1992;1-2.
3. 陳貴廷·楊思澍 : 實用中西醫結合診斷治療學(上·下), 서울, 一中社, 1992;1025-1032.
4. 謝 觀 : 東洋醫學大辭典, 서울, 高文社, 1993;858.
5. 科學百科辭典 綜合出版社 : 再編集東醫學辭典, 서울, 까치, 1994;744.
6. 彭懷仁 : 中醫處方大辭典 10卷, 서울, 永信文化社, 1976;568.
7. 上海中醫學院:新編中醫學教材·婦產科學,香港,香港分館 1976;157-163.
8. 柳長華 : 婦科常見病實用方, 北京, 人民衛生出版社, 1999;443, 640, 641.
9. 徐學敏 : 中醫綱目, 天津, 人民日報出版社, 1993;1134-1139.
10. 羅元愷 : 中醫婦科學, 北京, 人民衛生出版社, 1988;385-392.
11. 夏桂成 : 中醫臨床婦科學, 北京, 人民衛生出版社, 1994;415-429.
12. 鄭利岩·梁學林 : 驗方·新法治百病叢書婦人病, 沈陽, 遼寧科學技術出版社, 1997;202-208.
13. 李鍾華·朴炳烈 : 標準韓方婦人科, 서울, 醫藥社, 1979;179-196.
14. 대한산부인과학회 : 부인과학, 서울, 칼빈서적, 1997;91-115, 389-431.
15. 구병삼 : 임상부인과 내분비학, 서울, 고려의학, 1997;83-103, 265-348.
16. 王叔和 : 王叔和脈經, 臺北, 文光圖書有限公司, 1970;209-210.
17. 孫思邈 : 備急千金要方, 서울, 大星文化社, 1984;16-17.
18. 최유덕 : 새임상 부인과학, 서울, 고려의학, 2001;160-164.
19. Kurt J. Isselbacher : HARRISON'S 내과학, 서울, 정담, 1997;2201.
20. 閔獻基 : 臨床內分泌學, 서울, 高麗醫學, 1990;220-222, 415-421, 434-435, 489-498.
21. 宋炳基 : 韓方婦人科學, 서울, 杏林出版, 1995;282-286.
22. 洪家鐵 : 中西醫臨床婦科學, 北京, 中國中醫藥出版社, 1996;448-457.
23. 夏桂成 : 不孕不育與月經周期調理, 北京, 人民衛生出版社, 2000;161-176.
24. 武之望 : 濟陰綱目, 北京, 人民衛生出版社, 1996;323-358.
25. 葉 桂 : 葉天士女科, 서울, 大星文化社, 1984;333-351.
26. 傅 山 : 傅青主男女科, 서울, 大星文化社, 1984;102-109.
27. 金哲源 등 : 女性不妊의 原因分類에 관한 文獻의 考察, 大韓韓方婦人科學會誌, 1991;4(1):43-56.
28. 戴德英·楊炳初 : 一百天學中醫婦科, 上海, 上海科學技術出版社, 2000;391-396.
29. 肖淑春 : 東醫臨床婦人科學(原 中醫臨床大全), 서울, 法仁文化社, 1999;53-564.
30. 尹鎮杓 : 覆盆子 煎湯 投與에 의한 家兔의 子宮 및 卵巢 發育促進에 關

- 한 研究, 圓光大學校 大學院, 1988.
31. 尹燦根 : 香附子 煎湯 投與가 家兔의 卵巢에 미치는 影響, 圓光大學校 大學院, 1982.
 32. 徐湧周 : 調經種玉湯이 白鼠의 排卵에 미치는 影響, 圓光大學校大學院, 1998.
 33. 崔相淳 : 毓麟珠가 白鼠의 排卵과 卵巢에 미치는 影響, 圓光大學校大學院, 1998.
 34. 金鍾桓 : 開鬱種玉湯이 白鼠의 血中 卵胞刺戟 Hormone과 黃體化Hormone에 미치는 影響, 大韓韓方婦人科學會誌, 1995;8 : 83-104.
 35. 尹鎮杓 : 四製香附子가 白鼠 卵胞刺戟Hormone과 黃體化Hormone에 미치는 影響, 圓光大學校 大學院, 1986.
 36. 崔正順 : 加味調經散이 白鼠의 血中 Hormone含量과 摘出子宮筋에 미치는 影響, 大田大學校 大學院, 1996.
 37. 楊維傑 : 黃帝內經素問譯解, 서울, 一中社, 1991;4-9, 444.
 38. 巢元方 : 諸病源候論, 北京, 人民衛生出版社, 1982;208-209.
 39. 柳道坤 : 東醫生理學, 圓光大學校 生理學教室, 1995;101-104.
 40. 申佶求 : 申氏本草學, 서울, 壽文社, 1988;29-32, 40-41, 43-45, 68-69, 77-79, 80-84, 88-95, 101-108, 311-313, 529-531, 719-720.
 41. 辛民教 : 臨床本草學, 서울, 永林社, 1997;171-172, 183-185, 193-203, 218-219, 221-223, 243-244, 251, 370-371.
 42. 고건일 등 : 인체생리학, 서울, 探求堂, 1993;599-608.
 43. Matthew G., Colin H., Robin C. : Gynecology illustrated(2nd edit.), Churchill Livingstone, Hong Kong, 1978;49-64.
 44. Owens p. c., Smith R. : Opioid peptides in blood and cerebrospinal fluid during acute stress, Bailliers Clin. Endocr., Metabol. 1987;1, 415-437.
 45. 이병희 : 생리학, 서울, 新光出版社, 1995;312-316.
 46. McNatty KP. : Cyclic changes in antral fluid hormone concentrations in humans, Clin Endocrinol Metab, 1978;7 : 577-600.
 47. Shima K., Kitayama S., Nakano R. : Gonadotropin binding sites in human ovarian follicles & corpora lutea during the menstrual cycle, Obstet Gynecol, 1978;69: 800-806.
 48. Hodgen GD. : The dominant ovarian follicle, Fertil Steril, 1982;38:281-286.
 49. Fritz MA., Speroff L. : The endocrinology of the menstrual cycle ; in the interaction of follicleogenesis & neuroendocrine mechanisms, Fertil Steril, 1982;38 : 509-529.
 50. McLachlan RI., Cohen NL., Vale W W. : The importance of luteinizing hormone in the control of inhibin & progesterone secretion by the human corpus luteum, Clin Endocrinol Metab, 1989;68 : 1078-1085.
 51. World Health organization Task Force : Temporal relationships between ovulation & defined changes in the concentration of plasma estradiol-17 β , luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone & progesterone, I, prohibit Analysis, Am J Obstet Gynecol, 1980;138 : 383.